

DOI: 10.31082/1728-452X-2020-221-222-11-12-43-48

УДК 616.24-002-036.12-053.2+616-006.327

ФАКТОР РОСТА ФИБРОБЛАСТОВ 23 (FGF-23) И ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ

Алтынай М. БАЛМУХАНОВА, <https://orcid.org/0000-0003-3531-2541>,Кайрат А. КАБУЛБАЕВ, <https://orcid.org/0000-0002-5977-1569>,Асия Б. КАНАТБАЕВА, <https://orcid.org/0000-0003-0357-2269>

НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, Республика Казахстан



Балмуханова А.М.

Хроническая болезнь почек (ХБП) у детей – сложная медико-социальная проблема в здравоохранении. Одним из серьезных осложнений являются минерально-костные нарушения (МКН), патогенез которых тесно связан с новым биомаркером костного происхождения – фактором роста фибробластов 23 (FGF-23).

Цель. Изучить особенности фактора роста фибробластов 23 (FGF-23) у детей с хронической болезнью почек.

Материал и методы. Проведено кросс-секционное исследование на 73 детях с ХБП и 14 здоровых детях. Критерии включения: ХБП 1-5 стадии, наличие письменного информированного согласия участников. Критериями исключения: тубулопатии, инфекционные и воспалительные процессы на момент исследования, онкологические заболевания, наличие трансплантата, состояние после оперативных вмешательств, прием глюкокортикостероидов, препаратов кальция и витамина Д. Для определения уровня FGF-23 были взяты натощак образцы венозной крови участников исследования, проведен иммуноферментный анализ (Biomedica Medizinprodukte GmbH, Австрия). Полученные данные обработаны в IBM SPSS, version 22 (Нью-Йорк, США).

Результаты и обсуждение. У здоровых детей медиана (Q1-Q3) уровня FGF-23 в сыворотке крови составляла 0,65 (0,22-0,98) пмоль/л, у пациентов 1 стадии ХБП была 0,65 (0,22-1,08) пмоль/л. На 2 стадии уровень FGF-23 достоверно увеличивался по сравнению со здоровыми лицами и пациентами 1 стадии, $p \leq 0,05$. Далее отмечается постепенный рост уровня по стадиям, $p \leq 0,05$. Так, у пациентов 3 стадии медианное значение FGF-23 составило 1,9 (1,15-3,5) пмоль/л, на 4 стадии – 3,55 (2,48-6,35) пмоль/л, на 5 стадии – 14 (7,5-18,75) пмоль/л. В процентном соотношении на 1 стадии 7,1% пациентов имели повышенные уровни фосфатонина, на 2 стадии – 53,3%, на 3 стадии – 69,2%. На 4 и 5 стадиях абсолютно 100% пациентов имели высокие уровни FGF-23. При этом, FGF-23 не зависел от пола, возраста, веса при рождении и вида заместительной почечной терапии на 5 стадии, $p > 0,05$.

Выводы. Таким образом, в ходе нашего исследования нами были определены особенности изменения FGF-23 в сыворотке крови у детей на различных стадиях ХБП. Полученные результаты позволяют расценивать FGF-23 в качестве предиктора клинического течения ХБП.

Ключевые слова: фактор роста фибробластов 23, фосфатонин, детская нефрология, хроническая болезнь почек, минерально-костные нарушения.

Для цитирования: Балмуханова А.М., Кабулбаев К.А., Анатбаева А.Б. Фактор роста фибробластов 23 (FGF-23) и хроническая болезнь почек у детей. Медицина (Алматы). 2020;11-12(221-222):43-48. DOI: 10.31082/1728-452X-2020-221-222-11-12-43-48

Т Ы Ж Ы Р Ы М

БАЛАЛАРДАҒЫ ФИБРОБЛАСТТАРДЫҒЫ ӨСУ ФАКТОРЫ 23 (FGF-23) ЖӘНЕ СОЗЫЛМАЛЫ БҮЙРЕК АУРУЫ

Алтынай М. БАЛМУХАНОВА, <https://orcid.org/0000-0003-3531-2541>,Кайрат А. КАБУЛБАЕВ, <https://orcid.org/0000-0002-5977-1569>,Әсия Б. ҚАНАТБАЕВА, <https://orcid.org/0000-0003-0357-2269>

«С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КеАҚ, Алматы қ., Қазақстан Республикасы

Контакты: Балмуханова Алтынай Максатовна, PhD докторант, КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, e-mail: altyнай.balmukhanova@gmail.com

Contacts: Altnay M Balmukhanova, PhD doctoral student, Asfendiyarov KazNMU, Almaty, e-mail: altyнай.balmukhanova@gmail.com

Поступила: 18.12.2020

Балалардағы созылмалы бүйрек ауруы (СБА) денсаулық сақтау саласындағы күрделі медициналық-әлеуметтік мәселе болып табылады. Минералды және сүйек бұзылыстар (МСБ) - күрделі асқынулардың бірі болып саналады. Оның патогенезі сүйек тектес жаңа биомаркермен - фибробласттардың өсу факторымен 23 (FGF-23) тығыз байланысты.

Мақсаты. СБА бар балалардағы фибробласттардың өсу факторы 23 (FGF-23) ерекшеліктерін зерттеу.

Рецензенты: Досым Сауле Мухаметжаровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских болезней, Казахстанско-Российский медицинский университет, e-mail: sauledossym@gmail.com

Нургалиева Жанар Женисовна, кандидат медицинских наук, ассоциированный профессор, доцент кафедры детских болезней, Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, e-mail: nurgaliyeva.z@kazntmu.kz

Материал және әдістері. СБА бар 73 балаға және 14 сау балаға кросс-секциялық зерттеу жүргізілді. Қосу критерийлері: СБА 1-5 сатысы, қатысушылардың жазбаша келісімі. Шеттету критерийлері: тубулопатия, зерттеу кезіндегі инфекциялық және қабыну процестері, онкологиялық аурулар, трансплантаттың болуы, отадан кейінгі жағдай, глюкокортикостероидтарды, кальций және Д витаминін қабылдау. FGF-23 деңгейін анықтау үшін зерттеуге қатысушылардан аш қарынға веноздық қанының сынамалары алынып, иммуноферментті талдау жасалды (Biomedica Medizinprodukte GmbH, Австрия). Алынған мәліметтер IBM SPSS, version 22 өңделді (Нью-Йорк, АҚШ).

Нәтижелері және талқылауы. Дені сау балаларда қан сарысуындағы FGF-23 орташа деңгейі (Q1-Q3) 0,65 (0,22-0,98) пмоль/л, СБА 1 сатысымен ауыратындарда 0,65 (0,22-1,08) пмоль/л құрады. 2 сатысында FGF-23 деңгейі сау адамдармен және 1-ші сатыдағы науқастармен салыстырғанда айтарлықтай өсті, $p \leq 0.05$. Өрі қарай деңгейдің сатысына байланысты біртіндеп өсуі байқалады, $p \leq 0.05$. Осылай, 3-ші сатыдағы пациенттерде FGF-23 орташа мәні 1,9 (1,15-3,5) пмоль/л, 4-ші сатысында - 3,55 (2,48-6,35) пмоль/л, 5-ші сатысында - 14 (7,5-18,75) пмоль/л болды. Пайыздық қатынаста 1-ші сатысында пациенттердің 7,1%-ында фосфатонин деңгейі жоғарылаған, 2-ші сатысында - 53,3%, 3-ші-сатысында - 69,2%, 4 және 5-ші сатыларда пациенттердің 100% -ында FGF-23 деңгейі жоғары болған. Сонымен қатар, FGF-23 жынысына, жасына, туылған кездегі салмағына және 5-ші сатысында бүйрек алмастыру терапиясының түріне байланысты емес, $p > 0.05$.

Қорытынды. Осылайша, зерттеу барысында біз балалардағы СБА әр түрлі сатысындағы FGF-23 қан сарысуындағы өзгерістердің ерекшеліктерін анықтадық. Алынған нәтижелер FGF-23-ті СБА клиникалық ағымының болжаушысы ретінде қарастыруға мүмкіндік береді.

Негізгі сөздер: фибробласттардың өсу факторы - 23, фосфатонин, балалар нефрологиясы, созылмалы бүйрек ауруы, минералды және сүйек бұзылыстары.

SUMMARY

FIBROBLAST GROWTH FACTOR 23 (FGF-23) AND CHRONIC KIDNEY DISEASE IN CHILDREN

Altynay M BALMUKHANOVA, <https://orcid.org/0000-0003-3531-2541>,

Kairat A KABULBAYEV, <https://orcid.org/0000-0002-5977-1569>,

Assiya B KANATBAYEVA, <https://orcid.org/0000-0003-0357-2269>

Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan

Chronic kidney disease (CKD) in children is a complex medical and social problem in healthcare. One of the serious complications is mineral bone disorder (MBD), the pathogenesis of which is related to a new biomarker of bone origin - fibroblast growth factor 23 (FGF-23).

The aim. To study the features of fibroblast growth factor 23 (FGF-23) in children with chronic kidney disease.

Material and methods. A cross-sectional study was carried out on 73 children with CKD and 14 healthy children. Inclusion criteria: chronic kidney disease stage 1-5, written informed consent of the participants. The exclusion criteria: tubulopathy, infectious and inflammatory processes, oncological diseases, kidney transplant, condition after surgery, taking glucocorticosteroids, calcium and vitamin D drugs. We took fasting blood samples of participants and carried out an enzyme-linked immunosorbent assay in order to determine the level of FGF-23 (Biomedica Medizinprodukte GmbH, Austria). The obtained data were analyzed using IBM SPSS, version 22 (New York, USA).

Results and discussion. In healthy children, the median (Q1-Q3) level of FGF-23 in serum was 0.65 (0.22-0.98) pmol/l, in patients with stage 1 CKD it was 0.65 (0.22-1.08) pmol/l. At stage 2, the level of FGF-23 significantly increased in comparison with healthy individuals and with patients of stage 1, $p \leq 0.05$. Further, there is a gradual increase by stages, $p \leq 0.05$. Thus, in stage 3 patients, the median FGF-23 value was 1.9 (1.15-3.5) pmol/l, at stage 4 - 3.55 (2.48-6.35) pmol/l, at 5 stages - 14 (7.5-18.75) pmol/l. As a percentage, there were 7.1% of patients at the stage 1 with increased levels of phosphatonin, at stage 2 - 53.3%, at stage 3 - 69.2%, respectively. At stages 4 and 5, absolutely 100% of patients had high levels of FGF-23. At the same time, FGF-23 did not depend on gender, age, birth weight and type of renal replacement therapy at stage 5, $p > 0.05$.

Conclusions. Thus, in our study, we determined the features of changes FGF-23 in serum in children at various stages of CKD. The obtained results allow us to consider FGF-23 as a predictor of the clinical course of CKD.

Keywords: fibroblast growth factor 23, phosphatonin, pediatric nephrology, chronic kidney disease, mineral-bone disorder.

For reference: Balmukhanova AM, Kabulbayev KA, Kanatbayeva AB. Fibroblast growth factor 23 (FGF-23) and chronic kidney disease in children. *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2020;11-12(221-222):43-48. (In Russ.). DOI: 10.31082/1728-452X-2020-221-222-11-12-43-48

В настоящее время хроническая болезнь почек (ХБП) представляет собой серьезную комплексную медико-социальную проблему в здравоохранении, и в частности, в педиатрии. Распространенность ХБП в мире среди населения составляет более 10%, при этом данный показатель постепенно увеличивается [1, 2, 3]. Данные по эпидемиологии ХБП в детском возрасте весьма ограничены и имеют широкий разброс в различных странах. Как сообщается в одном из исследований, заболеваемость детей ХБП 3-5 стадий составляет примерно 11–12, а распространенность – около 55–60 на миллион педиатрической популяции аналогичного возраста [4, 5]. По данным Канатбаевой А. и др., в нашей стране заболеваемость и распространенность ХБП среди детей и подростков выше, чем в среднем по миру [6].

Известно, что минерально-костные нарушения (МКН) являются одним из наиболее серьезных осложнений, значительно ухудшающих прогноз для пациентов [1, 7]. Что касается особенностей детского возраста, то здесь также имеется и проблема роста ребенка, рахитических деформаций скелета [8, 9].

Взгляды на патогенез МКН при ХБП значительно изменились с момента открытия нового, ранее неизвестного фосфатурического гормона. Фактор роста фибробластов 23 (FGF-23) представляет собой пептид 32 кДа, продуцируемый остеocytes и остеобластами. Он представляет собой белок костного происхождения и состоит из 251 аминокислоты [10, 11]. FGF-23 индуцирует стимуляцию почечной экспрессии фосфата за счет прямого подавления натрий-фосфатных ко-транспортёров в проксимальных канальцах и ингибирования продукции кальцитриола в почках [12].

По данным мировой литературы FGF-23 в сыворотке крови у взрослой популяции постепенно увеличивается по мере снижения функции почек и достигает своего максимального значения при терминальной стадии [13, 14]. Кро-

ме того, сообщалось о положительной корреляции FGF-23 с высоким риском смертности от сердечно-сосудистых осложнений, а также связи с гипертрофией левого желудочка в популяции взрослых лиц с ХБП [13-16]. В педиатрии FGF-23 также представляет особый интерес, однако данные крайне скудны и противоречивы [17, 18, 19].

Цель исследования – изучить особенности фактора роста фибробластов 23 (FGF-23) у детей с хронической болезнью почек.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Нами было проведено кросс-секционное исследование 73 детей, госпитализированных в отделение нефрологии и экстракорпоральной детоксикации Университетской клиники «Аксай» (Алматы, Казахстан). Медианный возраст (Q1-Q3) пациентов составил 7,5 (4,0-11,0) года, среди них мальчиков – 38 (52,1%), девочек – 35 (47,9%). Так же была набрана контрольная группа из 14 здоровых детей, соответствующих по возрасту и полу. Критерии включения в исследование: хроническая болезнь почек 1-5 стадии, наличие письменного информированного согласия родителей и ребенка с учетом возраста. Критериями исключения послужили следующие патологии и состояния: тубулопатии, активные инфекционные и воспалительные процессы на момент исследования, онкологические заболевания, наличие трансплантата, состояние после оперативных вмешательств, а также прием глюкокортикостероидов, препаратов кальция и витамина Д. Распределение пациентов по стадиям заболевания представлено на диаграмме (рис.1).

Исследование не противоречило принципам Хельсинкской декларации и было одобрено Локальным Этическим Комитетом Казахского национального медицинского университета имени С.Д. Асфендиярова (Протокол №3 (80)). Первоначально мы проводили физикальное обследование пациентов, рутинные лабораторные методы исследования. Стадия ХБП определялась согласно международным кли-

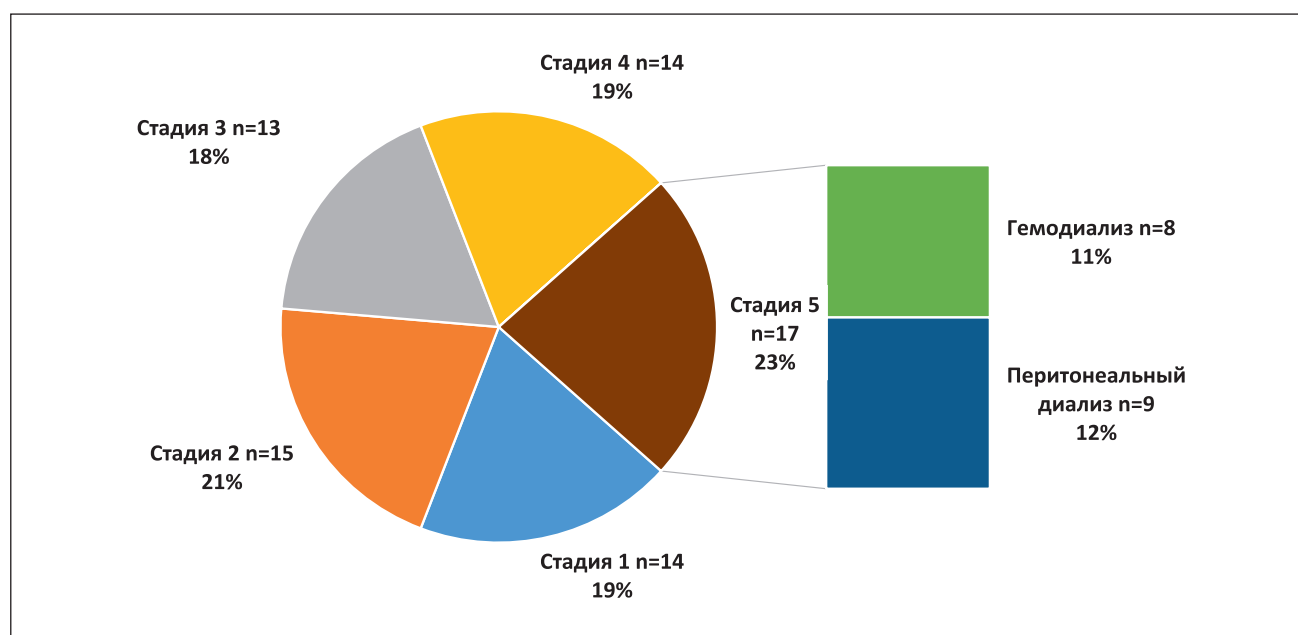


Рисунок 1 - Распределение пациентов по стадиям заболевания

ническим рекомендациям KDIGO 2012 [20]. Материалом для определения уровня FGF-23 послужили взятые натощак образцы венозной крови участников исследования. Вакутейнеры с образцами крови немедленно центрифугировались в течение 20 минут при 2000 об/мин при 4°C. FGF-23 (C-terminal) оценивали с помощью набора для иммуноферментного анализа (Biomedica Medizinprodukte GmbH, Австрия). Концентрация FGF-23 считается нормальной в диапазоне 0,1-1,5 пмоль/л. Все этапы лабораторного анализа были выполнены в соответствии с инструкциями производителя. Полученные данные были занесены в базу данных MS Excel 2016, статистическая обработка данных проведена с помощью IBM SPSS, version 22 (Нью-Йорк, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Из рисунка 2 становится очевидным, что уровень FGF-23 в сыворотке крови прогрессивно повышался соответственно стадиям заболевания (рис. 2). Так, у здоровых детей медиана (Q1-Q3) уровня FGF-23 в сыворотке крови составляла 0,65 (0,22-0,98) пмоль/л, при этом у пациентов 1 стадии ХБП было 0,65 (0,22-1,08) пмоль/л, что говорит об отсутствии статистически значимых различий, $p > 0,05$. Значимое увеличение концентрации фосфатурического гормона отмечалось на 2 стадии (1,6 (1,5-1,8)) пмоль/л как по сравнению со здоровыми лицами, так и с пациентами 1 стадии, $p \leq 0,05$. При этом, как показано на диаграмме, 7,1% пациентов на 1 стадии имели повышенные уровни фосфатонина, на 2 стадии число таких пациентов резко возросло до 53,3%, что может говорить о ранних диагностических и прогностических возможностях данного маркера (рис. 3). Среди пациентов 3 стадии нами было выявлено повышение концентрации FGF-23 у почти 70%, медианное значение составило 1,9 (1,15-3,5) пмоль/л. Значительные различия в сывороточном уровне FGF-23 наблюдались и на поздних стадиях заболевания. Так, концентрации фосфатонина на 4 стадии (3,55 (2,48-6,35) пмоль/л), на 5 стадии (14 (7,5-18,75) пмоль/л) достоверно превышали соответственно в 5,5 раза и в 21,5 раза показатели здоровых лиц, $p = 0,000$. Следует отметить, что абсолютно все пациенты 4 и 5 стадий заболевания имели высокие уровни FGF-23 (рис. 3).

Нами также был проведен ана-

лиз в отношении группы пациентов 5 стадии, получающих заместительную почечную терапию. Было выявлено, что вид заместительной почечной терапии (гемодиализ или перитонеальный диализ) не влиял на показатели фосфатурического гормона, $p > 0,05$. Более того, резидуальная функция почек не связана с уровнем FGF-23, $p > 0,05$.

Концентрация FGF-23 в сыворотке у девочек и мальчиков достоверно не различались между собой, $p > 0,05$; так же выявлено отсутствие зависимости FGF-23 от возраста, $p > 0,05$.

Особый интерес для нас представляло изучение влияния веса при рождении на уровень FGF-23 в сыворотке крови. Среди исследуемых мы выявили, что 19 (26%) детей имели низкий вес при рождении. Учитывая гипотезу

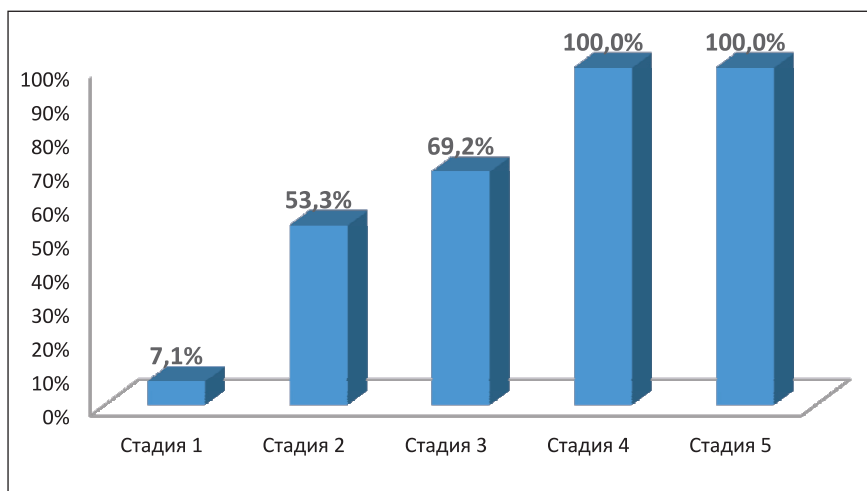


Рисунок 2 - Изменение уровня FGF-23 по стадиям
* $p \leq 0,05$; ** $p = 0,000$, по сравнению со здоровыми

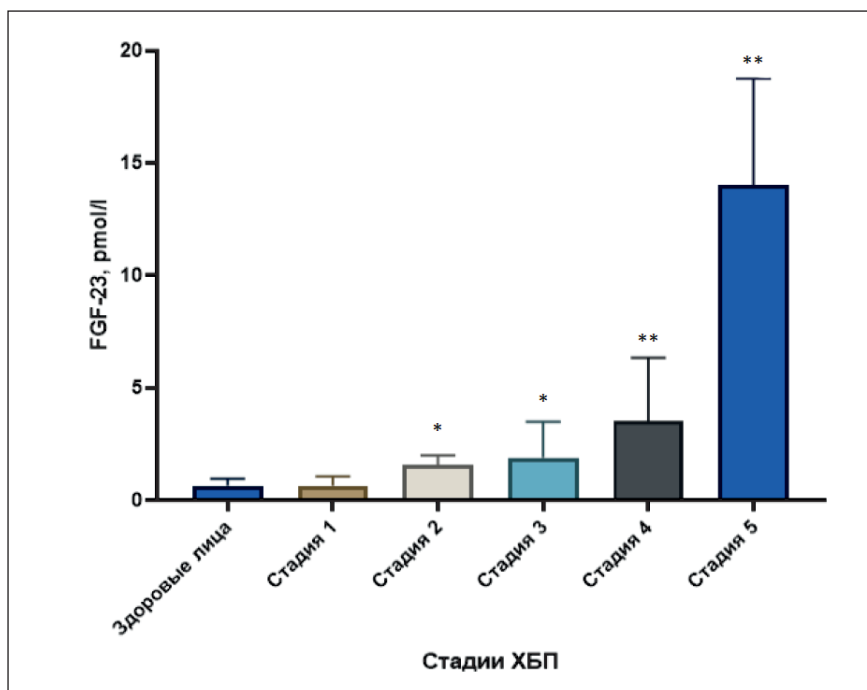


Рисунок 3 - Доля пациентов с повышенным FGF-23 в сыворотке крови

Бреннера и Баркера [21], мы предположили, что врожденная олигонекрозия может оказывать потенцирующее влияние на увеличение изучаемого нами фосфатонина. Однако, анализ полученных данных не выявил статистических различий FGF-23 у пациентов с низкой массой тела при рождении по сравнению с исследуемыми с нормальной массой тела при рождении, $p > 0,05$.

ВЫВОДЫ

Таким образом, в ходе нашего исследования мы обнаружили постепенное увеличение FGF-23 со снижением функции почек, что позволяет считать новый биомаркер костного происхождения предиктором данного заболевания. Нами были сформулированы следующие выводы:

1. У здоровых детей уровень FGF-23 составил 0,65 (0,22–0,98) пмоль/л.
2. Достоверно значимые различия в уровне FGF-23 наблюдались со 2 стадии и прогрессивно увеличивались.
3. Среди детей с 4 и 5 стадией ХБП 100% имели высокие показатели FGF-23.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Brück K., Stel V., Fraser S. et al. Translational research in nephrology: Chronic kidney disease prevention and public health // *Clin Kidney J.* 2015;8(6): 647–655. PMID: 26613019, DOI: 10.1093/ckj/sfv082
- 2 Bikbov B., Purcell C., Levey A. et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 // *Lancet.* 2020;395(10225):709–733. PMID: 32061315, DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30045-3
- 3 Stanifer J., Muir A., Jafar T. et al. Chronic kidney disease in low- and middle-income countries // *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31:868–874. PMID: 27217391, DOI: 10.1093/ndt/gfv466
- 4 Harambat J., van Stralen K., Kim J. et al. Epidemiology of chronic kidney disease in children // *Pediatr Nephrol.* 2012;27:363–373. PMID: 21713524, DOI: 10.1007/s00467-011-1939-1
- 5 Becherucci F., Roperto R., Materassi M. et al. Chronic kidney disease in children // *Clin. Kidney J.* 2016;9(4):583–591. DOI: 10.1093/ckj/sfw047
- 6 Канатбаева А.Б., Кабулбаев К.А., Наушабаева А.Е. и др. Результаты сплошного скрининга по раннему выявлению хронической болезни почек у жителей г. Алматы // *Нефрология и диализ.* 2012;14(2):109–113
- 7 Gansevoort R., Correa-Rotter R., Hemmelgarn B. et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: Epidemiology, mechanisms, and prevention. // *Lancet.* 2013;382(9889):339–352. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60595-4
- 8 Salević P., Radović P., Milić N. et al. Growth in children with chronic kidney disease: 13 years follow up study // *J Nephrol.* 2014; 27(5):537–544. PMID: 24756972, DOI: 10.1007/s40620-014-0094-8
- 9 Молчанова М.С., Петросян Э.К., Казымова С.Э. и др. Анализ нарушения роста и веса у детей с хронической болезнью почек II–V стадий в России по данным Российского регистра детей с ХПН // *Клиническая нефрология.* – 2011. – Т. 22 (8). – С. 26–30
- 10 Riminucci M., Collins M., Fedarko N. et al. FGF-23 in fibrous dysplasia of bone and its relationship to renal phosphate wasting // *Journal of Clinical Investigation.* 2003;112(5):683–692. DOI: 10.1172/JCI18399
- 11 Siomou E., Stefanidis C. FGF-23 in children with CKD: A new player in the development of CKD-mineral and bone disorder // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012;27(12):4259–4262. PMID: 22848110, DOI: 10.1093/ndt/gfs315

4. FGF-23 не зависит от половозрастных особенностей, особенностей веса при рождении.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Окончательная версия рукописи была проверена и одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

Вклад авторов

Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования, интерпретации результатов и окончательном утверждении статьи для печати; Балмуханова Алтынай Максатовна - анализ данных, графическое представление и написание первого варианта статьи.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES

- 1 Brück K., Stel V., Fraser S. et al. Translational research in nephrology: Chronic kidney disease prevention and public health. *Clin Kidney J.* 2015;8(6):647–655. PMID: 26613019. DOI: 10.1093/ckj/sfv082
- 2 Bikbov B., Purcell C., Levey A. et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2020;395(10225):709–733. PMID: 32061315. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30045-3
- 3 Stanifer J., Muir A., Jafar T. et al. Chronic kidney disease in low- and middle-income countries. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31:868–874. PMID: 27217391. DOI: 10.1093/ndt/gfv466
- 4 Harambat J., van Stralen K., Kim J. et al. Epidemiology of chronic kidney disease in children. *Pediatr Nephrol.* 2012;27:363–373. PMID: 21713524, DOI: 10.1007/s00467-011-1939-1
- 5 Becherucci F., Roperto R., Materassi M. et al. Chronic kidney disease in children. *Clin. Kidney J.* 2016;9(4):583–591. DOI: 10.1093/ckj/sfw047
- 6 Kanatbayeva AB, Kabulbayev KA, Naushabayeva AY, et al. Results of the screening for chronic kidney disease in population of Almaty-city. *Nephrologiya i dializ = Nephrology and dialysis.* 2012;14(2):109–113. (In Russ.)
- 7 Gansevoort R., Correa-Rotter R., Hemmelgarn B. et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: Epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet.* 2013;382(9889):339–352. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60595-4
- 8 Salević P., Radović P., Milić N. et al. Growth in children with chronic kidney disease: 13 years follow up study. *J Nephrol.* 2014;27(5):537–544. PMID: 24756972. DOI: 10.1007/s40620-014-0094-8
- 9 Molchanova MS, Petrosyan EK, Kazymova SE, et al. Analysis of growth and weight disorders in children with stage II–V chronic kidney disease in Russia according to the Russian Registrar of Children with CKD. *Klinicheskaya nefrologiya = Clinical nephrology.* 2011;22(8):26–30. (In Russ.)
- 10 Riminucci M., Collins M., Fedarko N. et al. FGF-23 in fibrous dysplasia of bone and its relationship to renal phosphate wasting. *Journal of Clinical Investigation.* 2003;112(5):683–692. DOI: 10.1172/JCI18399
- 11 Siomou E., Stefanidis C. FGF-23 in children with CKD: A new player in the development of CKD-mineral and bone disorder. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012;27(12):4259–4262. PMID: 22848110. DOI: 10.1093/ndt/gfs315

- 12 Gattineni J., Bates C., Twombly K. et al. FGF23 decreases renal NaPi-2a and NaPi-2c expression and induces hypophosphatemia in vivo predominantly via FGF receptor 1 // *Am J Physiol Renal Physiol.* 2009;297(2):282–291. PMID: 19515808, doi: 10.1152/ajprenal.90742.2008.
- 13 Gutierrez O., Mannstadt M., Isakova T. et al. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis // *N Engl J Med.* 2008;359(6):584–592. PMID: 18687639, DOI: 10.1056/NEJMoa0706130
- 14 Wolf M. Update on fibroblast growth factor 23 in chronic kidney disease // *Kidney Int.* 2012;82(7): 737–747. PMID: 22622492 DOI: 10.1038/ki.2012.176
- 15 Jean G., Terrat J., Vanel T. et al. High levels of serum fibroblast growth factor (FGF)-23 are associated with increased mortality in long haemodialysis patients. // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009;24(9):2792–2796. PMID: 19395730, DOI: 10.1093/ndt/gfp191
- 16 Gutiérrez O. Fibroblast Growth Factor 23 and the Last Mile // *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020;15(9):1355–1357. PMID: 32276945, DOI: 10.2215/CJN.13631119
- 17 Sinha M., Turner C., Dalton R. et al. Investigating FGF-23 concentrations and its relationship with declining renal function in paediatric patients with pre-dialysis CKD Stages 3–5 // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012;27(12):4361–4368. PMID: 22529162, DOI: 10.1093/ndt/gfs109
- 18 Magnusson P., Hansson S., Swolin-Eide D. A prospective study of fibroblast growth factor-23 in children with chronic kidney disease // *Scand J Clin Lab Invest.* 2010;70(1):15–20. PMID: 19929273, DOI: 10.3109/00365510903359245
- 19 Liu D., Alvarez-Elías A., Wile B. et al. Deviations from the expected relationship between serum FGF23 and other markers in children with CKD: A cross-sectional study // *BMC Nephrol.* 2017;18(1):204. DOI: 10.1186/s12882-017-0623-5
- 20 The Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease (CKD) serves to update the 2002 KDOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification following a decade of focused research and clinical practice in CKD // *Kidney International Supplements.* 2013;3:136–150. DOI:10.1038/kisup.2012.72
- 21 Luyckx V., Brenner B. Clinical Consequences of Developmental Programming of Low Nephron Number // *Anat. Rec.* 2020;303(10):2613–2631. <https://doi.org/10.1002/ar.24270>
- 12 Gattineni J., Bates C., Twombly K. et al. FGF23 decreases renal NaPi-2a and NaPi-2c expression and induces hypophosphatemia in vivo predominantly via FGF receptor 1. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2009;297(2):282–291. PMID: 19515808, doi: 10.1152/ajprenal.90742.2008.
- 13 Gutierrez O., Mannstadt M., Isakova T. et al. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* 2008;359(6):584–592. PMID: 18687639. DOI: 10.1056/NEJMoa0706130
- 14 Wolf M. Update on fibroblast growth factor 23 in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2012;82(7):737–747. PMID: 22622492. DOI: 10.1038/ki.2012.176
- 15 Jean G., Terrat J., Vanel T. et al. High levels of serum fibroblast growth factor (FGF)-23 are associated with increased mortality in long haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009;24(9):2792–2796. PMID: 19395730. DOI: 10.1093/ndt/gfp191
- 16 Gutiérrez O. Fibroblast Growth Factor 23 and the Last Mile. *CJASN* 2020;15(9):1355–1357. DOI: 10.2215/CJN.13631119.
- 17 Sinha M., Turner C., Dalton R. et al. Investigating FGF-23 concentrations and its relationship with declining renal function in paediatric patients with pre-dialysis CKD Stages 3–5. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012;27(12):4361–4368. PMID: 22529162. DOI: 10.1093/ndt/gfs109
- 18 Magnusson P., Hansson S., Swolin-Eide D. A prospective study of fibroblast growth factor-23 in children with chronic kidney disease. *Scand J Clin Lab Invest.* 2010;70(1):15–20. PMID: 19929273. DOI: 10.3109/00365510903359245
- 19 Liu D., Alvarez-Elías A., Wile B. et al. Deviations from the expected relationship between serum FGF23 and other markers in children with CKD: A cross-sectional study. *BMC Nephrol.* 2017;18(1):204. DOI: 10.1186/s12882-017-0623-5
- 20 The Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease (CKD) serves to update the 2002 KDOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification following a decade of focused research and clinical practice in CKD. *Kidney International Supplements.* 2013;3:136–150. DOI:10.1038/kisup.2012.72
- 21 Luyckx V., Brenner B. Clinical consequences of developmental programming of low nephron number. *Anat. Rec.* 2020;303(10):2613–2631. <https://doi.org/10.1002/ar.24270>